PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA INC.
PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

7220131328 juin 2011

Chlorhydrate trihydraté d'**irinotécan** pour injection

Antinéoplasique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution/ 20 mg/mL	Sorbitol. *Pour obtenir une liste complète, consulter la section* **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum.

Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est également indiqué en monothérapie en présence d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a récidivé ou a évolué après un traitement à base de 5-fluorouracile.

Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse. Le traitement approprié des complications n'est possible qu'à condition d'avoir obtenu un diagnostic adéquat et d'avoir facilement accès à un établissement de soins équipé pour faire face à ce genre de situation.

Gériatrie : Des données issues d'études cliniques et pharmacocinétiques semblent indiquer que les patients âgés de 65 ans ou plus doivent être suivis de près en raison d'un risque accru de diarrhée tardive dans cette population. En fonction du schéma posologique sélectionné, il se peut qu'il faille suivre des recommandations posologiques particulières pour ce groupe d'âge (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez l'enfant n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant.

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

L'administration concomitante du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), des inhibiteurs connus de la CYP3A4, est contre-indiquée puisqu'elle pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et ainsi augmenter la toxicité de l'irinotécan.

Chez les patients recevant du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et du kétoconazole en concomitance, l'exposition au SN-38 a augmenté d'environ 110 %. Les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant d'amorcer le traitement par l'irinotécan. En ce qui concerne les éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres inhibiteurs ou inducteurs de la CYP3A4, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, car ce produit contient du sorbitol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse.
- Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan peut provoquer des diarrhées graves, précoces ou tardives, entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).
- Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan peut provoquer une typhlite, des colites ulcéreuse et ischémique, un iléus et des perforations intestinales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effects indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation du produit**).
- Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan peut provoquer une aplasie médullaire grave s'associant à une neutropénie de grade 3 ou 4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Généralités

Patients exposés à un risque particulier :
Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez les patients présentant un piètre état fonctionnel. Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan ne doit pas être administré à des patients ayant un indice fonctionnel de 3 ou de 4. Dans le cadre des essais cliniques visant à comparer le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV au 5-FU/LV, on a observé des fréquences plus élevées d'hospitalisation, de neutropénie fébrile, d'accidents thromboemboliques, d'abandon du traitement dès le premier cycle et de mort prématurée chez les patients traités dont l'indice fonctionnel initial était de 2 que chez ceux dont l'indice fonctionnel initial était de 0 ou de 1. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale de même que chez les personnes âgées, car leur tolérance aux effets toxiques du médicament pourrait être réduite. L'utilisation du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été établie chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses** ci-dessous et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Interactions médicamenteuses :

Inhibiteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'autres inhibiteurs de la CYP3A4 [p. ex., la cimétidine, les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine chez les patients dont la fonction rénale est altérée) ou de la classe des macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), le sulfate d'atazanavir, le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 (vérapamil, diltiazem, nifédipine)] pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et, par conséquent, augmenter la toxicité de l'irinotécan (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La dose initiale appropriée de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A4.

Inducteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'inducteurs de la CYP3A4 (p. ex., millepertuis, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, glucocorticostéroïdes et rifampine) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait causer une baisse d'efficacité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La dose initiale appropriée de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inducteurs de la CYP3A4.

Radiothérapie :
L'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan avec la radiothérapie n'est pas recommandée.

Extravasation :
Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection s'administre en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à éviter l'extravasation du produit. Il faut surveiller le point de perfusion afin de détecter tout signe d'inflammation ou d'autres effets indésirables. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le point de perfusion à l'eau stérile et/ou d'appliquer de la glace sur la zone affectée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité. Chez des rates ayant reçu de l'irinotécan à raison de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg par voie i.v., une fois par semaine, pendant 13 semaines, et soumises à une période de récupération de 91 semaines, la variation de l'incidence de cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la dose a révélé

une tendance nettement linéaire. L'irinotécan et le SN-38 n'ont pas été mutagènes lors des épreuves *in vitro* sur des bactéries (test d'Ames). L'irinotécan s'est révélé clastogène tant *in vitro* (aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaire de hamster chinois) qu'*in vivo* (test du micronoyau chez la souris). Par conséquent, il se peut que le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan cause des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains; c'est pourquoi les hommes traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doivent adopter une méthode contraceptive efficace sur les conseils de leur médecin.

Système cardiovasculaire

Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques (dont l'angine de poitrine, la thrombose artérielle, l'infarctus cérébral, l'accident vasculaire cérébral, la thrombophlébite profonde, l'embole dans un membre inférieur, l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique, les angiopathies périphériques, l'embolie pulmonaire, la mort subite, la thrombophlébite, la thrombose et les troubles vasculaires) ont souvent été observés chez les patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie. Voir également **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**.

Des accidents ischémiques myocardiques ont rarement été observés chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Dans certains cas, on n'a pas pu exclure un lien de causalité avec l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés depuis la commercialisation du produit**.

Système endocrinien et métabolisme :

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Ces cas ont généralement été observés chez des patients diabétiques ou ayant montré des signes d'intolérance au glucose avant l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**, Dexaméthasone).

Appareil digestif

Diarrhée :

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) qui semble due à différents mécanismes.

La diarrhée précoce est d'origine cholinergique. Elle est généralement passagère et n'est que très rarement grave. Elle peut s'accompagner de symptômes de rhinite, de ptyalisme, de myosis, de larmoiements, de transpiration profuse, de bouffées vasomotrices et d'hyperpéristaltisme intestinal qui peut causer des crampes abdominales. La diarrhée précoce peut être soulagée par l'administration d'atropine. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'une dose de 0,25 à 1,0 mg d'atropine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, doit être envisagée (à moins qu'elle ne soit contre-indiquée) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La diarrhée tardive peut être de longue durée. Elle peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique ou une infection, et peut mettre la vie du patient en danger. On ne connaît pas la physiopathologie de la diarrhée tardive. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez 80 % des patients. **La diarrhée tardive doit être traitée rapidement par lopéramide.** Les patients atteints de diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une rééquilibration hydro-électrolytique en cas de déshydratation. Les patients doivent suivre une antibiothérapie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) en cas d'occlusion intestinale, de fièvre ou de neutropénie grave. Après la première séance de traitement, la séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée tardive grave du point de vue clinique (grade ≥ 2), il faut réduire les doses de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan administrées par la suite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Traitement de la diarrhée tardive :

Au début de la chimiothérapie, il convient de remettre au patient une quantité suffisante de lopéramide et de bien lui en expliquer le mode d'emploi. Il est recommandé de prendre le lopéramide par voie orale sans tarder afin de maîtriser et de traiter la diarrhée, et d'utiliser une dose supérieure à la dose usuelle. On ne conseille pas de prétraitement par lopéramide avant l'apparition de la diarrhée tardive. Dès le premier épisode de diarrhée tardive (c'est-à-dire des selles mal moulées ou plus fréquentes), le patient doit prendre 4 mg de lopéramide, puis 2 mg toutes les deux heures jusqu'à ce que la diarrhée ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, le patient peut prendre 4 mg de lopéramide toutes les quatre heures. L'emploi du lopéramide à de telles doses pendant plus de 48 heures consécutives est déconseillé à cause du risque d'iléus paralytique.

Maladie inflammatoire de l'intestin et/ou occlusion intestinale :

On a observé des cas de colite compliquée d'ulcération, de saignements, d'occlusion intestinale et d'infection. Des cas d'occlusion intestinale non précédée de colite sont également survenus. Le patient atteint d'une occlusion intestinale doit rapidement recevoir des antibiotiques dans le cadre des soins de soutien (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et ne doit pas être traité par irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

Nausées et vomissements :

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan a des effets émétiques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'administration d'un antiémétique est recommandée avant le début du traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, cette démarche comportait le plus souvent l'administration de 10 mg de dexaméthasone en association avec un autre antiémétique. Les agents antiémétiques doivent être administrés le jour du traitement, au moins 30 minutes avant l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Le médecin doit également considérer de prescrire un traitement antiémétique que le patient pourra prendre au besoin par la suite.

Appareil circulatoire

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan est une cause fréquente de neutropénie, de leucopénie et d'anémie, des affections toutes potentiellement graves, et ne doit donc pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance médullaire grave. Le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doit être temporairement interrompu en cas de neutropénie fébrile ou si le nombre de polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de 1,5 x 10^9/L. Lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles remonte à plus de 1,5 x 10^9/L, il faut réduire les doses subséquentes de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan suivant le degré de neutropénie observé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des cas de neutropénie profonde entraînant la mort par septicémie ont été rapportés chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Les complications neutropéniques doivent être traitées rapidement au moyen d'une antibiothérapie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration systématique d'un facteur de croissance hématopoïétique n'est pas nécessaire; toutefois, le médecin doit considérer l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique (grade ≥ 2).

Au cours d'une étude, un risque accru de neutropénie a été observé chez des patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, qui ont reçu un traitement par un seul agent, le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, à une dose de 350 mg/m^2. Chez les personnes porteuses de certains polymorphismes du gène codant pour l'UGT1A1 (p. ex., génotype UGT1A1*28/*28), l'activité d'UGT1A1 est réduite, ce qui augmente la concentration de SN-38, métabolite actif de l'irinotécan (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, Pharmacocinétique**).

Le risque de neutropénie de grade 4 a été plus faible chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A1*28 traités par une association thérapeutique comprenant des doses de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan se situant entre 100 et 180 mg/m^2 et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul à des doses de 300 à 350 mg/m^2 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effects indésirables au médicament, Troubles sanguins**).

Pour tous les patients, il faut envisager de modifier la dose selon la tolérance du patient au traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas d'élévation des taux sériques de bilirubine et d'enzymes hépatiques ont été signalés dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'utilisation de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en présence de dysfonction hépatique notable n'est pas établie. Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été administré en présence d'une bilirubinémie > 35 µmol/L, d'un taux des transaminases > 3 fois plus élevé que la limite supérieure normale en l'absence de métastases hépatiques ou > 5 fois cette limite en présence de métastases hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Lors d'études cliniques comportant une administration hebdomadaire, le risque de manifestation d'effets toxiques sanguins de grade 3 ou 4 au premier cycle, comme la neutropénie, a été plus élevé chez les patients dont la bilirubinémie totale de départ était légèrement élevée (de 17 à 35 µmol/L) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17 µmol/L. En outre, en présence d'une anomalie de la glucuronoconjugaison de la bilirubine (comme dans les cas de cholémie familiale), le risque de dépression médullaire peut être plus grand pendant le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. On n'a observé aucun lien entre l'élévation de la bilirubinémie initiale et l'augmentation du risque de diarrhée tardive au cours des études comportant une administration hebdomadaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système immunitaire

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, y compris l'irinotécan, peut occasionner des infections graves, parfois mortelles. Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients qui reçoivent de l'irinotécan. Les vaccins à virus inactivés ou tués peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

Système nerveux

Troubles de la parole :

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de troubles de la parole (dysarthrie, bégaiement, changement de la voix, troubles d'élocution, difficulté à parler) chez des patients traités par irinotécan. Dans certains cas, le trouble de la parole était associé à d'autres symptômes, comme un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche, ou encore à des symptômes attribués au syndrome cholinergique, à une réaction d'hypersensibilité (allergie), à des manifestations vasculaires cérébrales ou à un néoplasme intracrânien. Dans d'autres cas, cependant, le trouble de la parole est survenu en l'absence d'autres symptômes et s'est manifesté de nouveau lors de perfusions subséquentes d'irinotécan. De façon générale, les troubles de la parole sont apparus pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan et se sont résorbés spontanément dans les minutes ou les heures qui ont

suivi l'arrêt de la perfusion. La cause des troubles de la parole signalés chez les patients traités par irinotécan n'a pas été établie.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines :
Il faut avertir les patients que l'administration d'irinotécan peut provoquer de la fatigue, des étourdissements et des troubles de la vue, et les prévenir de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machines s'ils éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes.

Appareil rénal
On a observé des élévations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique du sang chez des patients sous irinotécan. En général, il s'agissait de complications d'une infection ou des conséquences d'une déshydratation imputable aux nausées, aux vomissements ou à la diarrhée, qui constituent des effets indésirables fréquents et parfois intenses du traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. De rares cas de dysfonctionnement rénal lié au syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été évaluée.

Appareil respiratoire
Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont rares au cours d'un traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La pneumopathie interstitielle peut être mortelle. Les facteurs de risque ayant un lien possible avec l'apparition d'une pneumopathie interstitielle sont notamment une affection pulmonaire préexistante, l'emploi de médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et les facteurs de croissance hématopoïétique. Il faut exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque afin de déceler tout symptôme respiratoire éventuel avant et pendant le traitement par irinotécan.

Populations particulières

Femmes enceintes :
Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan s'est révélé embryotoxique chez la rate et la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Il est tératogène chez la rate à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour et chez la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Les altérations fœtales liées à l'exposition au médicament comprenaient des anomalies externes et viscérales, et des altérations et des anomalies du squelette. Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Si la patiente utilise le médicament pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes aptes à concevoir d'éviter toute grossesse pendant qu'elles sont traitées par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

Femmes qui allaitent :
Chez la rate, on a détecté de la radioactivité dans le lait maternel dans les 5 minutes suivant l'administration par voie intraveineuse d'irinotécan radiomarqué. La radioactivité était jusqu'à 65 fois plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma 4 heures après l'administration. On ignore si l'irinotécan est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

Pédiatrie :
L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez l'enfant n'ont pas été établies.

Gériatrie :
Les patients âgés de plus de 65 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison du risque accru de diarrhée tardive dans cette population (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Chez les patients âgés de 70 ans ou plus traités selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines, la dose initiale de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doit être de 300 mg/m^2 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire
On recommande d'effectuer une surveillance étroite du nombre de globules blancs en réalisant une formule leucocytaire, le dosage de l'hémoglobine et la numération des plaquettes avant l'administration de chaque dose de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La fonction hépatique doit être vérifiée avant le début du traitement puis tous les mois par la suite, ou plus fréquemment si cela est indiqué d'un point de vue clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Troubles digestifs :
Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, effets qui peuvent être intenses. Les nausées et les vomissements surviennent habituellement pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines, l'intervalle médian d'apparition de la diarrhée tardive était de 5 jours après la perfusion de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/m^2, la durée médiane de la diarrhée tardive, tous grades confondus, a été de 3 jours, et de 7 jours pour les cas de grade 3 ou 4.

Selon les résultats d'une analyse rétrospective, la fréquence en fonction de l'âge des cas de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 s'est révélée significativement plus élevée chez les patients ≥ 65 ans que chez les < 65 ans. Cependant, les résultats d'une étude prospective portant sur le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base de 5-FU qui ont reçu du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en traitement cyclique à raison de 125 mg/m^2 par semaine (4 semaines de traitement suivies de deux semaines de repos) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative des taux de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 survenant durant le traitement entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de < 65 ans. Soulignons cependant une hausse statistiquement significative de l'incidence des cas de diarrhée précoce de grade 3 ou 4 durant le traitement chez les patients de ≥ 65 ans comparativement à ceux de < 65 ans. En outre, pour que le traitement soit tolérable chez les patients de ≥ 65 ans, il a fallu leur administrer une dose hebdomadaire médiane 10 % plus faible qu'aux patients de < 65 ans.

Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Troubles sanguins :
Les effets sanguins indésirables caractéristiques du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopénie) et l'anémie. La thrombopénie grave est rare. Pendant les essais portant sur l'administration hebdomadaire, la fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 était significativement plus élevée chez les patients ayant subi précédemment une radiothérapie pelvienne ou abdominale. Durant les études portant sur le schéma posologique hebdomadaire, une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon le NCI) est survenue chez 3,0 % des patients. Seulement 5,6 % des patients ont reçu du G-CSF pour traiter la neutropénie. Une anémie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,9 % des patients. Des transfusions sanguines ont été effectuées chez 9,9 % des patients. On n'a observé aucune différence significative liée à l'âge ou au sexe des sujets en ce qui a trait à la fréquence de neutropénie de grades 3 et 4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi du médicament en association/en monothérapie – schémas posologiques**). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Chez les personnes présentant certains polymorphismes de l'UGT1A1, comme l'UGT1A1*28, l'activité de cette enzyme pourrait être réduite. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé génotype UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude comportant un seul volet menée chez 66 patients ayant une tumeur solide ou des lymphomes qui ont reçu du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie à une dose de 350 mg/m^2, une fois toutes les 3 semaines, 3 patients sur 6 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 ont subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 3 patients sur 24 porteurs du génotype UGT1A1*1/*28, et à 0 patient sur 29 présentant le génotype UGT1A1*1/*1 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le Tableau ci-après montre la fréquence de neutropénie de grade 4 observée au cours d'une étude visant à comparer l'administration de l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (100 à 125 mg/m^2)/5-FU/LV en bolus (schéma IFL), à l'association oxaliplatine (85 mg/m^2)/5-FU/LV en perfusion (schéma FOLFOX4) et à l'association oxaliplatine (85 mg/m^2)/chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (200 mg/m^2; schéma IROX).

Taux de neutropénie de grade 4 pour le génotype UGT1A1*28, par traitement

Génotype UGT1A1	IFL[a] n = 109	FOLFOX4[b] n = 285	IROX[c] n = 103
6/6	6,8 % (3/44)	19,4 % (26/134)	9,6 % (5/52)
6/7	11,1 % (6/54)	22,2 % (28/126)	15,0 % (6/40)
7/7	18,2 % (2/11)	36,0 % (9/25)	54,5 % (6/11)

[a] IFL : irinotécan à raison de 100 à 125 mg/m^2, puis leucovorine à 20 mg/m^2 et 5-FU à 400 mg/m^2 administré en bolus les jours 1, 8, 15 et 22, suivi par une période sans traitement de 2 semaines, à raison de cycles de 6 semaines.

[b] FOLFOX4 : oxaliplatine à 85 mg/m^2 le jour 1, leucovorine à 200 mg/m^2 les jours 1 et 2 et 5-FU à 400 mg/m^2 administré en bolus, suivi de 600 mg/m^2 administré en perfusion pendant 22 h les jours 1 et 2, à raison de cycles de 2 semaines.

[c] IROX : oxaliplatine à 85 mg/m^2, puis irinotécan à 200 mg/m^2 administré le jour 1, à raison de cycles de 3 semaines.

Au cours d'une étude portant sur le rôle du polymorphisme UGT1A1*28 dans l'apparition d'une toxicité chez les patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et 5-FU/LV en perfusion à des doses de 180 mg/m^2, 1 patient sur 22 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 a subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 6 patients sur 114 ayant le génotype UGT1A1*1/*28 et à 2 patients sur 114 porteurs du génotype UGT1A1*1/*1.

Troubles touchant l'organisme entier :
L'asthénie, la fièvre et les douleurs abdominales représentent en règle générale les effets les plus fréquents de ce type.

Symptômes cholinergiques :
Les patients peuvent présenter des symptômes cholinergiques tels que la rhinite, le ptyalisme, le myosis, les larmoiements, la transpiration profuse, les bouffées vasomotrices et l'hyperpéristaltisme intestinal pouvant provoquer des crampes abdominales et une diarrhée d'apparition précoce. Si ces symptômes surviennent, ils se manifestent pendant ou peu après la perfusion du médicament. Ils sembleraient associés à l'activité anticholinestérase de la molécule mère, et leur survenue est plus probable à mesure que la dose d'irinotécan augmente. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au moment où l'irinotécan atteint sa concentration sérique maximale durant l'administration parentérale.

Troubles hépatiques :
Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, des anomalies des taux des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 ont été notées chez moins de 10 % des patients. Ces effets sont survenus habituellement chez les patients porteurs de métastases hépatiques diagnostiquées.

Troubles cutanés :
Des cas d'alopécie ont été rapportés au cours du traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. On a également signalé des éruptions cutanées, mais elles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Troubles respiratoires :
Les effets respiratoires graves sont rares. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, plus de la moitié des patients souffrant de dyspnée avaient des métastases pulmonaires. On ignore quel est précisément le rôle des métastases pulmonaires ou d'autres affections pulmonaires préexistantes dans la dyspnée.

Les cas de maladie interstitielle pouvant mettre la vie du patient en danger, se manifestant par une dyspnée, de la fièvre et des infiltrats pulmonaires (altérations réticulo-nodulaires visibles à la radiographie thoracique), sont rares au cours d'un traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Ces effets ont généralement été observés pendant les études menées au Japon, et il a été difficile d'évaluer dans quelle mesure le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

Troubles du système nerveux :
Des cas d'insomnie et d'étourdissements peuvent se produire, mais on ne considère généralement pas que ces effets soient directement liés à l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Il se peut que dans certains cas les étourdissements constituent un symptôme d'hypotension orthostatique chez les patients en état de déshydratation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles cardiovasculaires :
Une vasodilatation (bouffées vasomotrices) peut se produire pendant l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Des cas de bradycardie peuvent également se manifester; ces cas n'ont nécessité aucune intervention au cours des études cliniques. Ces effets indésirables ont été attribués au syndrome cholinergique qu'on observe parfois pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques ont été fréquents chez les patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie.

Hypersensibilité :
On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Traitement par l'association irinotécan/5-FU/LV :
Au total, 955 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum ont suivi divers schémas thérapeutiques de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en association avec le 5-FU/LV, de 5-FU/LV seul ou de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie. Lors des deux études de phase III, 370 patients ont reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV seul et 223 ont reçu le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul (voir le Tableau 5 sous **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les **schémas posologiques des traitements d'association recommandés**).

Lors de l'étude 1, 49 (7,3 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu au protocole : 21 (9,3 %) de ces patients avaient reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, 15 (6,8 %) avaient reçu le 5-FU/LV seul et 13 (5,8 %) le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul. Un certain nombre de cas de mortalité étaient potentiellement liés au traitement, notamment chez 2 (0,9 %) patients ayant reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV (2 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie), 3 (1,4 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV seul (1 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie, 1 cas d'hémorragie du SNC sur fond de thrombopénie, 1 cas de cause inconnue) et 2 (0,9 %) patients ayant reçu le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul (2 cas de neutropénie fébrile). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu au protocole, de 15 (6,7 %) patients qui avaient reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, de 16 (7,3 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV seul et de 15 (6,7 %) patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 17 (7,6 %) patients traités par l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, 14 (6,4 %) patients traités par le 5-FU/LV seul et 26 (11,7 %) patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul.

Durant l'étude 1, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie ainsi qu'en raison de complications dues au cancer. Des 225 patients ayant reçu le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, 113 (50,2 %) ont été hospitalisés, dont 68 (30,2 %) une fois, 28 (12,4 %) deux fois et les 17 autres (7,6 %), plus de deux fois. Des 223 patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan seul, 99 (44,4 %) ont été hospitalisés, dont 71 (31,8 %) une fois, 21 (9,4 %) deux fois et les 7 autres (3,1 %) plus de deux fois. Enfin, 86 (39,3 %) des 219 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 60 (27,4 %) une fois, 20 (9,1 %) deux fois, et les 6 autres (2,7 %) plus de deux fois.

Pendant l'étude 2, 10 (3,5 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu : 6 (4,1 %) de ces patients avaient reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV et 4 (2,8 %), le 5-FU/LV seul. Un cas de mortalité a été considéré possiblement lié au traitement : il est survenu chez un patient traité par l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV (0,7 %, septicémie neutropénique). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu, de 3 (2,1 %) patients qui avaient reçu l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités par le 5-FU/LV seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 9 (6,2 %) patients qui recevaient l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV et 1 (0,7 %) patient traité par le 5-FU/LV seul.

Durant l'étude 2, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie. Des 145 patients qui recevaient l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV, 50 (34,5 %) ont été hospitalisés, dont 35 (24,1 %) une fois, 8 (5,5 %) deux fois et les 7 autres (4,8 %) plus de deux fois. Également, 29 (20,3 %) des 143 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 21 (14,7 %) une fois, 6 (4,2 %) deux fois et les 2 autres (1,4 %) plus de deux fois.

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique (grades 1 à 4) pour les patients recevant un traitement à base de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, la neutropénie et l'alopécie. Dans le cas des patients traités par le 5-FU/LV, il s'agissait de la diarrhée, de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de la mucosite. Pendant l'étude 1, les cas de neutropénie de grade 4, de neutropénie fébrile (définie comme une fièvre de grade 2 et une neutropénie de grade 4) et de mucosite étaient moins fréquents chez les patients qui recevaient l'association chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-FU/LV une fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV une fois par mois.

Dans les tableaux 1 et 2, on dresse la liste des effets indésirables pertinents du point de vue clinique signalés pendant les études 1 et 2, respectivement.

Tableau 1 : Étude 1 – Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

	Étude 1					
	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan + 5-FU/LV en bolus x 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 223	
Effet indésirable	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4
TOTALITÉ des effets indésirables	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
TROUBLES DIGESTIFS						
Diarrhée						
tardive	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
grade 3	–	15,1	–	5,9	–	18,4
grade 4	–	7,6	–	7,3	–	12,6
précoce	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Nausées	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Douleurs abdominales	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vomissements	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexie	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipation	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucosite	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2

Tableau 1 : Étude 1 – Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

	Étude 1					
	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan + 5-FU/LV en bolus x 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 223	
Effet indésirable	**Grades 1 à 4**	**Grades 3 et 4**	**Grades 1 à 4**	**Grades 3 et 4**	**Grades 1 à 4**	**Grades 3 et 4**
TROUBLES SANGUINS						
Neutropénie	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
grade 3	–	29,8	–	23,7	–	19,3
grade 4	–	24,0	–	42,5	–	12,1
Leucopénie	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anémie	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Neutropénie fébrile	–	7,1	–	14,6	–	5,8
Thrombocytopénie	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infection neutropénique	–	1,8	–	0	–	2,2
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER						
Asthénie	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Douleur	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fièvre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infection	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS						
↑ Bilirubine	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
TROUBLES CUTANÉS						
Dermatite exfoliative	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Éruption cutanée	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopécie[b]	43,1	–	26,5	–	46,1	–
TROUBLES RESPIRATOIRES						
Dyspnée	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Toux	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Pneumonie	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX						
Étourdissements	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolence	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusion	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES						
Vasodilatation	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hypotension	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Accidents thromboemboliques[c]	9,3	–	11,4	–	5,4	–

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute – NCI CTC (version 1.0).

[b] Perte totale des cheveux = grade 2

[c] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.

Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Tableau 2 : Étude 2 – Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

Effet indésirable	**Étude 2**			
	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan + 5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143	
	Grades 1 à 4	**Grades 3 et 4**	**Grades 1 à 4**	**Grades 3 et 4**
TOTALITÉ des effets indésirables	100	72,4	100	39,2
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée				
tardive	72,4	14,4	44,8	6,3
grade 3	–	10,3	–	4,2
grade 4	–	4,1	–	2,1
Syndrome cholinergique[b]	28,3	1,4	0,7	0
Nausées	66,9	2,1	55,2	3,5
Douleurs abdominales	17,2	2,1	16,8	0,7
Vomissements	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexie	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipation	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucosite	40	4,1	28,7	2,8
TROUBLES SANGUINS				
Neutropénie	82,5	46,2	47,9	13,4
grade 3	–	36,4	–	12,7
grade 4	–	9,8	–	0,7
Leucopénie	81,3	17,4	42	3,5
Anémie	97,2	2,1	90,9	2,1
Neutropénie fébrile	–	3,4	–	0,7
Thrombocytopénie	32,6	0	32,2	0
Infection neutropénique	–	2,1	–	0
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Asthénie	57,9	9	48,3	4,2
Douleur	64,1	9,7	61,5	8,4
Fièvre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infection	35,9	7,6	33,6	3,5
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
↑ Bilirubine	19,1	3,5	35,9	10,6
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	10,3	0,7	12,6	0,7
Signes cutanés	17,2	0,7	20,3	0
Alopécie[c]	56,6	–	16,8	–
TROUBLES RESPIRATOIRES				
Dyspnée	9,7	1,4	4,9	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES				
Hypotension	3,4	1,4	0,7	0
Accidents thromboemboliques[d]	11,7	–	5,6	–

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute – NCI CTC (version 1,0).

[b] Comprend : rhinite, salivation accrue, myosis, larmoiements, transpiration profuse, bouffées vasomotrices, crampes abdominales ou diarrhée (survenant pendant ou peu après la perfusion de l'irinotécan).

[c] Perte totale des cheveux = grade 2

[d] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.

Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Emploi de l'irinotécan en monothérapie :

Schéma d'administration hebdomadaire

Durant trois études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, 304 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait récidivé ou avait évolué après un traitement à base de 5-FU ont été traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté plusieurs complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Un de ces patients est mort d'une septicémie neutropénique sans fièvre. Une neutropénie fébrile, définie selon la classification du NCI comme étant une neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, a affecté 9 (3,0 %) autres patients. Ces patients se sont rétablis grâce aux soins de soutien. Treize (4,3 %) patients ont dû interrompre le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en raison de complications médicales.

Des 304 patients, 119 (39,1 %) ont été hospitalisés 156 fois en tout à cause d'effets indésirables, dont 81 (26,6 %) en raison de réactions jugées liées à l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Les raisons principales de l'hospitalisation liée au traitement étaient la diarrhée, avec ou sans nausées et/ou vomissements (18,4 %); la neutropénie ou la leucopénie, avec ou sans diarrhée et/ou fièvre (8,2 %); et les nausées et/ou les vomissements (4,9 %).

On a adapté la posologie du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pendant le cycle de traitement et au cours des cycles ultérieurs en fonction de la tolérance de chaque patient. La première dose administrée au cours d'au moins un cycle de traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan a été réduite chez 67 % des patients qui recevaient au départ une dose initiale de 125 mg/m^2. Il a fallu réduire la dose dans 32 % des cycles de traitement entrepris à la dose initiale de 125 mg/m^2. Les raisons le plus fréquemment invoquées pour réduire la dose étaient la diarrhée tardive, la neutropénie et la leucopénie.

Le Tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez les 304 patients ayant participé aux trois études.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez > 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum[a]

Appareil ou système et effets indésirables	% de patients signalant l'effet	
	Grades 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
TROUBLES DIGESTIFS		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
7 à 9 selles/jour (grade 3)	–	(16,4)
≥ 10 selles/jour (grade 4)	–	(14,1)
Nausées	86,2	16,8
Vomissements	66,8	12,5
Anorexie	54,9	5,9
Diarrhée (précoce)†	50,7	7,9
Constipation	29,9	2,0
Flatulence	12,2	0
Stomatite	11,8	0,7
Dyspepsie	10,5	0
TROUBLES SANGUINS		
Leucopénie	63,2	28,0
Anémie	60,5	6,9
Neutropénie	53,9	26,3
0,5 à < 1,0 x 10^9/L (grade 3)	–	(14,8)
< 0,5 x 10^9/L (grade 4)	–	(11,5)
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER		
Asthénie	75,7	12,2
Crampes/douleurs abdominales	56,9	16,4
Fièvre	45,4	0,7
Douleur	23,7	2,3
Céphalées	16,8	0,7
Dorsalgie	14,5	1,6
Frissons	13,8	0,3
Infection mineure‡	14,5	0
Œdème	10,2	1,3
Ballonnements	10,2	0,3

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez > 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum[a]

Appareil ou système et effets indésirables	% de patients signalant l'effet	
	Grades 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
↓ poids corporel	30,3	0,7
Déshydratation	14,8	4,3
↑ phosphatases alcalines	13,2	3,9
↑ ALAT	10,5	1,3
TROUBLES CUTANÉS		
Alopécie	60,5	s.o.§
Transpiration	16,4	0
Éruption cutanée	12,8	0,7
TROUBLES RESPIRATOIRES		
Dyspnée	22,0	3,6
↑ toux	17,4	0,3
Rhinite	15,5	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Insomnie	19,4	0
Étourdissements	14,8	
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES		
Vasodilatation (bouffées vasomotrices)	11,2	0

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute – NCI CTC (version 1.0).

* Survenant > 24 heures après l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan

† Survenant ≤ 24 heures après l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan

‡ Infections des voies respiratoires supérieures principalement

§ Sans objet; perte totale des cheveux = grade 2 du NCI

Schéma d'administration toutes les 3 semaines

En tout, 535 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait évolué à la suite d'un traitement par le 5-FU ont participé aux deux études de phase III : 316 patients ont reçu le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

Onze patients (3,5 %) traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan sont morts au cours des 30 premiers jours de traitement. Dans 3 cas (1 %, 3/316), la mort était possiblement associée au traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et a été respectivement attribuée à une infection neutropénique, à une diarrhée de grade 4 et à une asthénie. Un patient (0,8 %, 1/129) traité par le 5-FU est mort au cours des 30 premiers jours de traitement; sa mort a été attribuée à une diarrhée de grade 4.

Des effets indésirables graves ont exigé l'hospitalisation de 55 % (295/535) des patients au moins une fois, dont 60 % (188/316) de ceux qui recevaient chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 63 % (57/90) de ceux qui recevaient les meilleurs soins de soutien, et 39 % (50/129) des sujets qui recevaient un traitement à base de 5-FU. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 8 % (25/316) des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le Tableau suivant présente les effets indésirables de grades 3 et 4 signalés chez les 535 participants aux 2 études (V301 et V302) portant sur le schéma d'administration toutes les trois semaines.

Tableau 4 : Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan toutes les 3 semaines[a]

	Étude V301		Étude V302	
Effet indésirable	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n = 189	MSS* n = 90	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n = 127	5-FU† n = 129
TOTALITÉ des effets indésirables de grade 3 ou 4	79,4	66,7	69,3	54,3
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée	21,7	5,6	22,0	10,9
Vomissements	13,8	7,8	14,2	4,7
Nausées	13,8	3,3	11,0	3,9
Douleurs abdominales	13,8	15,6	8,7	7,8
Constipation	9,5	7,8	7,9	6,2
Anorexie	5,3	6,7	5,5	3,9
Mucosite	1,6	1,1	2,4	5,4

Tableau 4 : Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan toutes les 3 semaines[a]

	Étude V301		Étude V302	
Effet indésirable	**Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n = 189**	**MSS* n = 90**	**Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n = 127**	**5-FU† n = 129**
TROUBLES SANGUINS				
Leucopénie/ neutropénie	22,2	0	14,2	2,3
Anémie	7,4	6,7	6,3	3,1
Hémorragie	5,3	3,3	0,8	3,1
Thrombocytopénie	1,1	0	3,9	1,6
Infection				
sans neutropénie de grade 3/4	8,5	3,3	0,8	3,9
avec neutropénie de grade 3/4	1,1	0	1,6	0
Fièvre				
sans neutropénie de grade 3/4	2,1	1,1	1,6	0
avec neutropénie de grade 3/4	2,1	0	3,9	1,6
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Douleur	18,5	22,2	16,5	13,2
Asthénie	14,8	18,9	13,4	11,6
SYNDROME CHOLINERGIQUE	12,2	0	1,6	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
Troubles hépatiques‡	8,5	6,7	8,7	6,2
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	1,6	0	0,8	4,7
Signes cutanés§				3,1
TROUBLES RESPIRATOIRES¶	10,1	7,8	4,7	7
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX**	12,2	13,3	8,7	3,9
TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES††	8,5	3,3	3,9	1,6
AUTRE‡‡	31,7	27,8	11,8	14

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute – NCI CTC (version 1.0).

* MSS = meilleurs soins de soutien qui soient

† Un des schémas suivants, comportant l'emploi du 5-FU, a été utilisé : (1) Leucovorine, 200 mg/m^2 en perfusion de 2 heures; ensuite 5-FU en bolus i.v. de 400 mg/m^2; puis 5-FU, 600 mg/m^2 en perfusion continue de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. (2) 5-FU à raison de 250 à 300 mg/m^2/jour en perfusion continue étalée jusqu'à l'apparition de signes de toxicité. (3) 5-FU à raison de 2 à 3 g/m^2/jour en perfusion de 24 heures chaque semaine pendant 6 semaines avec ou sans leucovorine, à raison de 20 à 500 mg/m^2/jour par voie i.v. chaque semaine pendant 6 semaines, suivi de 2 semaines de repos avant le cycle suivant.

‡ Les troubles hépatiques comprennent des manifestations telles que l'ascite et l'ictère.

§ Les signes cutanés comprennent des manifestations telles que l'éruption cutanée.

¶ Les troubles respiratoires comprennent des manifestations telles que la dyspnée et la toux.

** Les troubles du système nerveux comprennent des manifestations telles que la somnolence.

†† Les troubles cardiovasculaires comprennent des manifestations telles que les dysrythmies, l'ischémie et le dysfonctionnement cardiaque mécanique.

‡‡ Parmi les autres manifestations, citons les traumatismes accidentels, l'hépatomégalie, les syncopes, les vertiges et la perte de poids.

Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation du produit

Les effets ci-après ont été signalés pendant l'utilisation de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en pratique clinique, depuis sa commercialisation.

De rares cas de colite, y compris de typhlite, de colite ulcéreuse et de colite ischémique, ont été observés. Les complications possibles sont une occlusion intestinale ou des manifestations décrites comme un mégacôlon toxique, des ulcères, des saignements, une obstruction et une infection. De rares cas de perforation de l'intestin ont été rapportés. Des cas d'occlusion intestinale non précédée d'une colite se sont aussi produits. Une antibiothérapie doit être amorcée dans les plus brefs délais chez les patients souffrant d'une occlusion intestinale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des cas de hoquet ont également été signalés.

Une hyponatrémie liée surtout à la diarrhée et aux vomissements a été observée dans de rares cas.

Des rapports font mention d'élévations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine en l'absence de métastases hépatiques évolutives, ainsi que de rares cas de pancréatite symptomatique ou d'élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardiovasculaire sont survenus chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation liée à la diarrhée et/ou aux vomissements, ou ayant souffert de septicémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des effets précoces, tels que des contractions ou des crampes musculaires et une paresthésie, ont été signalés.

Les effets respiratoires graves sont rares. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement par l'irinotécan. Des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On a observé des accidents ischémiques du myocarde, mortels dans certains cas, chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La majorité des patients touchés avaient déjà une maladie cardiaque, d'autres facteurs de risque connus de maladie cardiaque et/ou étaient traités en concomitance par un autre antinéoplasique cytotoxique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des troubles de la parole ont été signalés chez des patients traités par l'irinotécan. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan est transformé en un métabolite actif, le SN-38, par une carboxylestérase et il est oxydé en deux métabolites relativement inactifs (APC et NPC) par la CYP3A4. Le SN-38 est converti par glucuronoconjugaison en un conjugué inactif (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-herbe médicinale sont connues (voir le Tableau ci-dessous). La plupart de ces interactions ont été attribuées à l'inhibition ou à l'induction de la CYP3A4, même si on croit que de nombreux mécanismes pourraient y contribuer (induction/inhibition de la carboxylestérase, de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et des substances de transport des médicaments).

D'après les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses *in vitro*, la biotransformation de l'irinotécan en son métabolite actif SN-38 par les carboxylestérases n'est pas inhibée par le 5-fluorouracile (5-FU). Les données tirées d'une étude clinique de phase I portant sur l'administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, du 5-FU et de la leucovorine (LV) à 26 patients porteurs de tumeurs solides indiquent que l'élimination de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'est pas modifiée de façon substantielle lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses *in vivo* ou *in vitro* n'a été effectuée pour évaluer l'influence de l'irinotécan sur l'élimination du 5-FU et de la LV.

L'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan avec des inhibiteurs de la CYP3A4 [tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), les antifongiques azolés (luconazole, kétoconazole, itraconazole), le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 (vérapamil, diltiazem, nifédipine)] pourrait entraîner une synthèse sensiblement accrue du SN-38 et des effets toxiques. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez ces patients, l'exposition relative à l'APC, un métabolite obtenu par l'action de la CYP3A4, était réduite de 87 %, tandis que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 était augmentée de 100 %.

L'exposition aux fluoroquinolones, telles que la ciprofloxacine ou la norfloxacine, peut être accrue chez les patients dont la fonction rénale est altérée par suite d'une déshydratation ou de complications d'un cancer colorectal. Chez ces patients, l'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, qui inhibent la CYP3A4, pourrait causer une exposition accrue au SN-38 et augmenter la toxicité de l'irinotécan.

En outre, l'administration concomitante de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les glucocorticostéroïdes et le millepertuis) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait avoir un effet nuisible sur l'issue du traitement. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et du millepertuis, et du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et de la phénytoïne.

Il faut aussi consulter les renseignements posologiques sur les médicaments concomitants pour repérer les risques d'interactions possibles.

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

	Ref[a]	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4			**Risque de toxicité accrue**
Antifongiques azolés :			
kétoconazole	EC	Hausse d'environ 110 % du SN-38 Baisse d'environ 90 % de l'APC	Voir **CONTRE-INDICATIONS**.
fluconazole, itraconazole	T		
Cimétidine	T		
Antibiotiques de la classe des fluoroquinolones :			
ciprofloxacine, norfloxacine	T		
Antibiotiques de la classe des macrolides :			Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.
azithromycine, clarithromycine, érythromycine	T		
Bloqueurs des canaux calciques :			
diltiazem, vérapamil, nifédipine	T		
Jus de pamplemousse	T		
Sulfate d'atazanavir	T	Voir la monographie de l'atazanavir et les renseignements ci-après	
Inducteurs de la CYP3A4			**Risque d'efficacité moindre**
Anticonvulsivants :			
carbamazépine,	EC, C	Diminution de ~ 60 % de l'irinotécan	
phénobarbital, phénytoïne		Diminution de ~ 75 % du SN-38	Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **Interactions médicament-herbe médicinale** ci-dessous.
Millepertuis	C	Diminution de ~ 40 % du SN-38	
Glucocorticoïdes :			
dexaméthasone	T		
Rifampine	T		

[a] Niveau de preuve; C = description de cas, EC = essai clinique, T = théorique

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et d'irinotécan est contre-indiquée, et les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les patients ne doivent pas boire de jus de pamplemousse durant le traitement. Si la prise d'anticonvulsivants est nécessaire, le recours à des anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques, comme traitement initial ou de remplacement, doit être envisagé au moins une semaine avant le début du traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez les patients concernés. L'administration concomitante d'irinotécan avec du sulfate d'atazanavir, un inhibiteur de la CYP3A4 et de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent ces médicaments en concomitance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions pharmacodynamiques :

Antinéoplasiques : On peut s'attendre à ce que les effets indésirables du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, tels que la dépression médullaire et la diarrhée, soient aggravés par l'association d'autres antinéoplasiques ayant des effets indésirables similaires.

Laxatifs : On peut s'attendre à ce que la fréquence ou l'intensité de la diarrhée soient aggravées par l'emploi de laxatifs pendant le traitement par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

Diurétiques : L'administration de diurétiques doit être surveillée de près, à cause du risque de déshydratation consécutive aux vomissements et/ou à la diarrhée entraînés par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Le médecin pourrait envisager de suspendre la prise de diurétiques pendant l'administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, et doit le faire absolument en présence de vomissements ou de diarrhée.

Dexaméthasone : On a signalé des cas de lymphocytopénie chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Il est possible que la probabilité de cet effet ait été accrue par l'administration de dexaméthasone en prophylaxie des vomissements. Cependant, les comptes rendus ne font état d'aucune infection opportuniste grave, et aucune complication n'a été imputée précisément à la lymphocytopénie.

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Cet effet a généralement été observé chez des patients ayant des antécédents de diabète sucré ou d'intolérance au glucose avant l'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Il est probable que la dexaméthasone, administrée à titre d'agent antiémétique, ait contribué à l'apparition de l'hyperglycémie chez certains patients.

Prochlorpérazine : La fréquence d'acathisie dans les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire était plus élevée (8,5 %, 4 patients sur 47) quand la prochlorpérazine était administrée le même jour que le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan que lorsque ces deux médicaments étaient administrés des jours différents (1,3 %, 1 patient sur 80). Toutefois, la fréquence de 8,5 % se situe dans l'intervalle signalé en ce qui a trait au traitement par la prochlorpérazine administré dans le cadre de la prémédication d'autres chimiothérapies.

Agents de blocage neuromusculaire : On ne peut écarter la possibilité d'une interaction entre le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et les agents de blocage neuromusculaire. Comme d'autres médicaments dotés d'une activité anticholinestérase, l'irinotécan peut prolonger le blocage neuromusculaire engendré par le suxaméthonium et exercer un effet antagoniste sur le blocage neuromusculaire obtenu avec des médicaments non dépolarisants.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Chez les patients prenant du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et du millepertuis en concomitance, l'exposition au métabolite actif SN-38 est réduite d'environ 40 %. La prise de millepertuis doit être interrompue au moins une semaine avant le premier cycle de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On ne connaît pas d'interaction entre le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Recommandations communes pour les schémas d'administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection en association et en monothérapie

- Emploi non recommandé chez les patients présentant les caractéristiques suivantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
  - taux de bilirubine sérique > 35 µmol/L, taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) en l'absence de métastases hépatiques, ou taux de transaminases > 5 fois la LSN en présence de métastases hépatiques;
  - indice fonctionnel ECOG de 3 ou de 4.
- Épreuves de laboratoire recommandées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) avant/pendant le traitement :
  - numération des globules blancs et formule leucocytaire, hémoglobine et numération plaquettaire avant chaque dose;
  - épreuves de la fonction hépatique avant le début du traitement, puis tous les mois ou selon les circonstances cliniques.
- Réduction de dose à envisager chez les patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
  - âgés de ≥ 70 ans;
  - ayant déjà subi une radiothérapie pelvienne/abdominale;
  - ayant un indice fonctionnel de 2;
  - ayant des taux de bilirubine modérément élevés (entre 17 et 35 µmol/L);
  - présentant une cholémie familiale.
- Schémas posologiques, modifications posologiques et report du traitement
  - Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue du repérage de signes de toxicité et doivent être évalués avant chaque traitement.
  - Les schémas et les modifications posologiques sont résumés dans les Tableaux 5 et 6 pour l'emploi du produit en association et dans les tableaux 7 et 8 pour son utilisation en monothérapie.
  - Les modifications posologiques doivent être fonction des pires manifestations antérieures de toxicité. La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée cliniquement importante (grade ≥ 2), de crampes abdominales ou de neutropénie le jour de l'administration du produit, le traitement doit être reporté jusqu'à ce que le patient soit rétabli, et les doses subséquentes doivent être réduites.
  - Aucun nouveau cycle de traitement ne doit être entrepris tant que les effets toxiques ne se sont pas atténués jusqu'à un grade NCI de 1 ou moins. Le traitement peut être différé de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement. Si le patient ne récupère pas, on doit envisager de mettre fin au traitement.
  - Si aucun effet toxique ne se manifeste, des cycles de traitement supplémentaires peuvent être ajoutés indéfiniment tant que les patients continuent d'en retirer des bienfaits cliniques.

On recommande la prémédication par des agents antiémétiques. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'atropine doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes cholinergiques. En plus de la modification de la dose, on recommande d'administrer rapidement du lopéramide par voie orale pour maîtriser et traiter la diarrhée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Emploi du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en association – Schémas posologiques :
Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour tous les schémas, la dose de leucovorine (LV) doit être administrée immédiatement après le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, l'administration du 5-FU ayant lieu immédiatement après celle de la LV. Le Tableau 5 illustre les schémas posologiques recommandés.

Tableau 5 : Schémas associatifs d'administration du médicament et modifications posologiques[a]

Schéma 1 Cycle de 6 semaines	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan		125 mg/m² en perfusion i.v. de 90 min, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
	LV	Bolus	20 mg/m² en bolus i.v., une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
	5-FU	Bolus	500 mg/m² en bolus i.v., une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose – 1	Niveau de dose – 2
	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan		125	100	75
	LV	Bolus	20	20	20
	5-FU	Bolus	500	400	300
Schéma 2 Cycle de 6 semaines	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan		180 mg/m² en perfusion i.v. de 90 min, une fois toutes les 2 semaines (jours 1, 15, 29), puis repos de 1 semaine		
	LV	Perfusion	200 mg/m² en perfusion i.v. de 2 h, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
	5-FU	Bolus Perfusion[b]	400 mg/m² en bolus i.v. suivis immédiatement de 600 mg/m² en perfusion i.v. de 22 h, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine.		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose – 1	Niveau de dose – 2
	Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan		180	150	120
	LV	Perfusion	200	200	200
	5-FU	Bolus	400	320	240
	5-FU	Perfusion[b]	600	480	360

[a] Des réductions de la dose au-delà du niveau de dose 2 par paliers de ~20 % peuvent être justifiées en présence de manifestations de toxicité persistantes.
[b] La perfusion suit l'administration du bolus.

Emploi du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en association – Modifications posologiques :
Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et d'évaluer l'état du patient avant chaque traitement, en particulier pendant le premier cycle de traitement. Les doses de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan et de 5-FU doivent être modifiées selon les besoins de manière à tenir compte de la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés au Tableau 5 **(Schémas associatifs d'administration du médicament et modifications posologiques)**, il convient d'adapter les doses subséquentes conformément aux propositions du Tableau 6 **(Modifications posologiques recommandées pour les schémas associatifs d'administration)**.

Tableau 6 : Modifications posologiques recommandées pour les schémas associatifs d'administration de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan/5-fluorouracile (5-FU)/leucovorine (LV)

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10^9/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10^9/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**

Effet toxique Grade du NCI CTC[a] (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles de traitement subséquents[b]
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie		
1 (de 1500 à 1999/mm³)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (de 1000 à 1499/mm³)	↓ 1 niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (de 500 à 999/mm³)	Sauter 1 dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 1 niveau de dose	↓ 1 niveau de dose
4 (< 500/mm³)	Sauter 1 dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter 1 dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie et de thrombopénie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	
Diarrhée		
1 (2 ou 3 selles/jour > pré-Tt[c])	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis administrer la même dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > pré-Tt)	Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > pré-Tt)	Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose	↓ 1 niveau de dose
4 (≥ 10 selles/jour > pré-Tt)	Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques non sanguins[d]		
1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2	Sauter 1 dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1	Maintenir le niveau de dose
3	Sauter 1 dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2	↓ 1 niveau de dose
4	Sauter 1 dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2	↓ 2 niveaux de dose
	En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.	En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent.
[c] Prétraitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Emploi du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie – Schémas posologiques :
Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes, qu'il soit administré une fois par semaine ou toutes les 3 semaines. Le Tableau 7 illustre les schémas posologiques relatifs à l'emploi de cet agent en monothérapie.

Tableau 7 : Administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie – schémas et modifications posologiques

Administration hebdomadaire[a]	125 mg/m² en perfusion i.v. de 90 min, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
	Dose initiale	Niveau de dose – 1	Niveau de dose – 2
	125	100	75
Administration toutes les 3 semaines[b]	350 mg/m² en perfusion i.v. de 90 min, une fois par semaine toutes les 3 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose		
	Dose initiale	Niveau de dose – 1	Niveau de dose – 2
	350	300	250

[a] Les doses subséquentes peuvent être portées jusqu'à 150 mg/m² ou réduites jusqu'à 50 mg/m² par paliers de 25 à 50 mg/m², selon la tolérance du patient.
[b] Les doses subséquentes peuvent être réduites jusqu'à 200 mg/m² par paliers de 50 mg/m², selon la tolérance du patient.

Administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie – Modifications posologiques :
Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et de modifier au besoin les doses de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan suivant la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés décrits au Tableau 7 **(Administration du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan en monothérapie – schémas et modifications posologiques)**, les doses subséquentes devraient être adaptées conformément aux recommandations du Tableau 8 **(Modifications posologiques recommandées pour l'administration en monothérapie)**. Comme la dose de 350 mg/m² n'a pas été évaluée chez des patients âgés de 70 ans ou plus, la dose initiale recommandée est de 300 mg/m².

Tableau 8 : Modifications posologiques recommandées pour l'administration en monothérapie[a]

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10^9/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10^9/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**

Effet toxique Grade du NCI[b] **(valeur)**	**Pendant un cycle de traitement**	**Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent**[c]	
	Hebdomadaire	*Hebdomadaire*	*Une fois toutes les 3 semaines*
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	↑ 25 mg/m² jusqu'à concurrence de 150 mg/m²	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie			
1 (de 1500 à 1999/mm³)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (de 1000 à 1499/mm³)	↓ 25 mg/m²	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (de 500 à 999/mm³)	Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
4 (< 500/mm³)	Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m² après résolution	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.		

Tableau 8 : Modifications posologiques recommandées pour l'administration en monothérapie[a]

Effet toxique Grade du NCI[b] **(valeur)**	**Pendant un cycle de traitement**	**Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent**[c]	
	Hebdomadaire	*Hebdomadaire*	*Une fois toutes les 3 semaines*
Diarrhée			
1 (2 ou 3 selles/jour > pré-Tt[c])	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > pré-Tt[c])	↓ 25 mg/m²	Maintenir si l'effet toxique est de grade 2	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > pré-Tt[c])	Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m², si l'effet toxique est de grade 3	↓ 50 mg/m²
4 (≥ 10 selles/jour > pré-Tt[c])	Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Autres effets toxiques non sanguins[d]			
grade 1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
grade 2	↓ 25 mg/m²	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
grade 3	Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
grade 4	Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Toutes les modifications posologiques doivent reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave.
[c] Avant le traitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Administration

Produits pour usage parentéral :
La fiole de Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est destinée à un usage unique. Tout reste de solution doit être jeté. Avant la perfusion, il faut diluer le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection dans une solution de dextrose injectable à 5 % (de préférence) ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale allant de 0,12 à 3,0 mg/mL. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la solution pour perfusion.

Si elles sont conditionnées dans des contenants à base de polyéthylène de basse densité (PEBD) ou de polychlorure de vinyle (PVC) et conservées à l'abri de la lumière à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 ºC) ou au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Si elles sont conservées à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 ºC), mais exposées à la lumière, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant 72 heures (3 jours). **La congélation du Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection et de solutions de Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée.**

Étant donné le risque possible de contamination microbienne pendant le processus de dilution, on recommande de préparer la solution juste avant de l'administrer et de procéder à la perfusion le plus tôt possible par la suite. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, il incombe à l'utilisateur de respecter la période et les conditions de conservation avant l'administration, et la solution ne doit pas être gardée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C ou plus de 6 heures à une température de 15 à 30 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler la présence de particules ou de toute coloration anormale.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le Centre antipoison de votre région.

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m² de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan ont été administrées lors de certains essais, et des cas de surdosage ont été signalés à des doses pouvant atteindre presque le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être mortel. Les effets indésirables les plus importants ont été une neutropénie grave et une diarrhée grave. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. Il faut assurer le maximum de soins de soutien pour prévenir la déshydratation due à la diarrhée et traiter toute complication infectieuse. En cas de surdosage, il faut surveiller la formule sanguine, les plaquettes, les électrolytes, la fonction hépatique, la fonction rénale et l'apparition de tout signe ou symptôme de détresse respiratoire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate trihydraté d'irinotécan est un agent antinéoplasique de la catégorie des inhibiteurs de la topoisomérase I. L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine, un alcaloïde extrait de plantes telles que *Camptotheca acuminata.* Les camptothécines interagissent spécifiquement avec l'enzyme topoisomérase I, qui détend le brin hélicoïdal de l'ADN en induisant des cassures réversibles à simple brin. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient au complexe topoisomérase I-ADN et empêchent la réparation de ces cassures à simple brin.

L'irinotécan est le précurseur hydrosoluble du métabolite lipophile SN-38, qui est formé à partir de l'irinotécan principalement par l'intermédiaire des carboxylestérases hépatiques. Le métabolite SN-38 est environ 1000 fois plus puissant que l'irinotécan en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase I purifiée provenant de lignées de cellules tumorales d'êtres humains et de rongeurs. La contribution précise du SN-38 à l'activité du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez l'humain n'a pas été pleinement établie. L'irinotécan et le SN-38 existent sous forme de lactones actives et d'anions hydroxyacide inactifs. Un pH acide favorise la formation de lactones, alors qu'un pH alcalin favorise celle d'anions hydroxyacide.

Pharmacocinétique :

Après une perfusion intraveineuse de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez l'humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le Tableau ci-dessous présente une récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients souffrant d'un cancer métastatique du côlon et du rectum (dose de 125 ou de 340 mg/m²).

Tableau 9 : Récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (± écart-type) de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients porteurs de tumeurs solides

	125 mg/m² (n = 64)		340 mg/m² (n = 6)	
	Irinotécan (± écart-type)	SN-38 (± écart-type)	Irinotécan (± écart-type)	SN-38 (± écart-type)
C_{max} (ng/mL)	1 660 (± 797)	26,3 (± 11,9)	3 392 (± 874)	56,0 (± 28,2)
ASC_{0-24} (ng•h/mL)	10 200 (± 3 270)	229 (± 108)	20 604 (± 6 027)	474 (± 245)
$t_{1/2}$ (h)	5,8* (± 0,7)	10,4* (± 3,1)	11,7↑ (± 1,0)	21,0↑ (± 4,3)
$V_{surf.}$ (L/m²)	110 (± 48,5)	–	234 (± 69,6)	–
CL (L/h/m²)	13,3 (± 6,01)	–	13,9 (± 4,00)	–

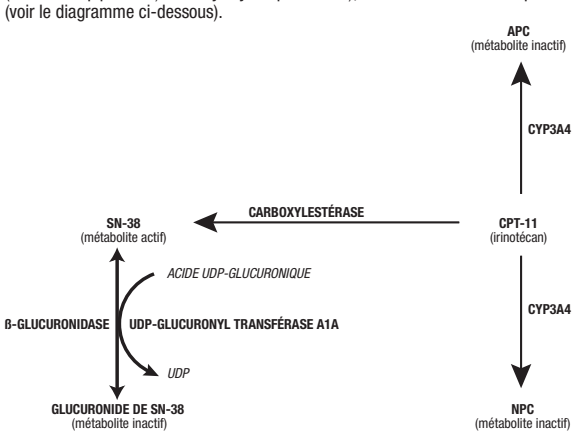
C_{max} : Concentration plasmatique maximale
ASC_{0-24} : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après la perfusion
$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination en phase terminale
$V_{surf.}$: Volume de distribution en phase d'élimination terminale
CL : Clairance corporelle totale
*: Échantillons de plasma prélevés pendant 24 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes
↑: Échantillons de plasma prélevés pendant 48 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes. En raison de la période de prélèvement plus longue, ces valeurs illustrent de façon plus précise les demi-vies terminales d'élimination de l'irinotécan et du SN-38.

Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m², l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est modéré (de 30 à 68 %). Le SN-38 se lie aux protéines plasmatiques chez l'humain dans une proportion de 95 %, principalement à l'albumine.

Le sort de toute la dose d'irinotécan administrée chez l'humain n'est pas totalement connu. La biotransformation de l'irinotécan en SN-38 dépend essentiellement des carboxylestérases hépatiques. Ensuite, le SN-38 subit une conjugaison par l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 (UGT1A1) pour former un glucuronide (glucuronide de SN-38). L'activité enzymatique de l'UGT1A1 est réduite chez les personnes présentant certains polymorphismes génétiques, comme UGT1A1*28. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude prospective, durant laquelle l'irinotécan a été administré en monothérapie (350 mg/m²), une fois toutes les 3 semaines, les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (UGT1A1 7/7) ont eu des expositions générales plus élevées au SN-38 que ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle UGT1A1 de type sauvage (UGT1A1*1/*1) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins**). L'excrétion urinaire de l'irinotécan (de 11 à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du glucuronide de SN-38 (3 %) est faible.

L'irinotécan est oxydé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pour former deux métabolites relativement inactifs : l'APC (7-éthyl-10-[4-N-(5-acide aminopentanoïque)-1-pipéridino] carbonyloxycamptothécine) et la NPC (7-éthyl-10-(4 amino-1-pipéridino) carbonyloxycamptothécine), un métabolite moins important (voir le diagramme ci-dessous).



Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de l'irinotécan, où les sujets ont reçu une dose initiale de 125 mg/m², la demi-vie terminale du médicament s'est révélée significativement supérieure sur le plan statistique chez les sujets de 65 ans ou plus comparativement aux patients de moins de 65 ans (6,0 heures *vs* 5,5 heures, respectivement). L'ASC_{0-24}, corrigée selon la dose, s'est révélée supérieure de 14,8 % et la C_{max} de 11,3 %, alors que la clairance s'est révélée inférieure de 17,5 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans. En outre, l'ASC_{0-24} du SN-38 corrigée selon la dose s'est révélée supérieure de 11,2 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une autre étude sur la pharmacocinétique menée en mode prospectif pour évaluer la toxicité de l'irinotécan en fonction de l'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan entre les sujets de 65 ans ou plus et ceux de < 65 ans, après l'administration d'une seule dose de 125 mg/m². La C_{max} et l'ASC_{0-24} de l'irinotécan mesurées chez les patients de ≥ 65 ans se sont révélées inférieures de 0,7 % et de 0,3 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de < 65 ans. Chez les patients de ≥ 65 ans, la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 se sont révélées inférieures de 1,8 % et supérieure de 0,8 %, respectivement, à celles mesurées chez les < 65 ans, alors que la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 glucuronoconjugué se sont révélées inférieures de 1,0 % et de 3,1 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de < 65 ans.

Rien n'explique ces résultats contradictoires entre les deux études. Il est conseillé cependant d'user d'une prudence particulière en clinique quand on administre de l'irinotécan aux personnes âgées étant donné que parmi ce groupe d'âge, les effets toxiques du médicament risquent d'être moins bien tolérés. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale :

L'influence de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan n'a pas été officiellement étudiée.

Insuffisance hépatique :

La clairance de l'irinotécan est réduite chez les patients accusant une dysfonction hépatique, alors que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 est accrue. L'intensité de ces effets est proportionnelle au degré d'insuffisance hépatique, tel qu'il est mesuré par les élévations des concentrations sériques de bilirubine totale et de transaminases (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Sexe :

On n'a pas noté d'influence cliniquement importante liée au sexe sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan; l'influence de l'appartenance ethnique n'a par ailleurs pas été étudiée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Protéger de la lumière et du gel. Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est présenté en fioles de

verre ambré, chacune conditionnée dans une boîte. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole de verre de Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne fuit pas avant de la retirer de son emballage. Si la fiole semble brisée ou si elle fuit, ne pas ouvrir l'emballage. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour les autres agents anticancéreux potentiellement toxiques, la prudence est de rigueur lors de la manipulation et de la préparation de solutions pour perfusion contenant du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan. La préparation du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doit s'effectuer dans une hotte à flux laminaire vertical. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de sécurité et des vêtements de protection. Si la solution de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan entre en contact avec la peau, se laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Tous les déchets ayant été en contact avec du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan doivent être triés, placés dans un contenant hermétique et incinérés de façon appropriée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est présenté sous forme de solution aqueuse, jaune pâle et stérile. Le Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection est offert en fioles à dose unique dans les formats suivants :

40 mg dans 2 mL de solution
100 mg dans 5 mL de solution
500 mg dans 25 mL de solution

Un mL de Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection contient 20 mg de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 45 mg de sorbitol et 0,9 mg d'acide lactique dans de l'eau pour injection. Le pH peut être ajusté à une valeur située entre 3,0 et 3,8 avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.
Richmond Hill, ON L4B 3P6
? 1-877-821-7724